

## Case Report/Caso Clínico

### Hyperthyroidism in pregnancy - case report Hipertiroidismo na gravidez – um caso clínico

Filipa Ribeiro\*, Alexandra Cordeiro\*\*, Tiago Rocha\*\*\*, Augusta Borges\*\*\*\*, Ana Campos\*\*\*\*\*

*Maternidade Dr. Alfredo da Costa*

#### ABSTRACT

Thyroid disease is common in pregnant women. We report a 10 weeks gestation pregnancy with hyperemesis gravidarum, hypertension crisis and hyperthyroidism

**Keywords:** Hyperthyroidism / pregnancy, Graves disease, gestational transient thyrotoxicosis, hyperemesis gravidarum, thyroid nodule

#### INTRODUÇÃO

A disfunção da glândula tiroideia durante a gravidez é um factor de risco de morbilidade e mortalidade materna e neonatal<sup>1</sup>. O hipertiroidismo é um estado hipermetabólico resultante do excesso de síntese e libertação de hormona tiroideia a partir da glândula tiroideia. Diferencia-se da tirotóxicose, termo que designa o excesso de hormona tiroideia no organismo<sup>2</sup>.

O hipertiroidismo com expressão clínica ocorre em 0,2% das gestações<sup>3,4</sup>. A sua etiologia é múltipla (Quadro I), destacando-se a doença de Graves em 85-95% dos casos e a tirotóxicose transitória gestacional em 2 a 3%<sup>4</sup>. O diagnóstico clínico de hipertiroidismo torna-se difícil quando os sintomas típicos (taquicardia, palpitações,

intolerância ao calor, sudorese, tremor, labilidade emocional) podem também encontrar-se na grávida saudável. O diagnóstico é confirmado pelos testes laboratoriais da função tiroideia e o estudo etiológico complementado com exames imagiológicos e doseamento de auto-anticorpos tiroideus. Salienta-se que os estudos com iodo radioactivo estão contra-indicados na gravidez.

#### Quadro I – Causas de hipertiroidismo na gravidez

Doença de Graves (85-95%)  
Tiroidite subaguda  
Bócio Multinodular Tóxico  
Adenoma Tóxico  
Tirotóxicose TSH-dependente  
Sobredosagem exógena de T3 e T4  
Struma ovarii  
Mola hidatiforme  
Coriocarcinoma  
Hiperemese gravídica / Tirotóxicose Transitória Gestacional (2-3%)

\* Interna do Internato Complementar de Ginecologia/Obstetrícia

\*\* Especialista de Ginecologia/Obstetrícia

\*\*\* Assistente Hospitalar de Endocrinologia

\*\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*\*\* Directora do Serviço de Medicina Materno-Fetal

## CASO CLÍNICO

Grávida de 35 anos, gesta 4 para 2, raça negra, natural da Guiné Conacri, residente em Portugal desde há 7 anos. Dos antecedentes salienta-se hipertensão arterial crónica medicada com fármaco desconhecido, que suspendeu no início da gravidez, e história de emagrecimento de 15 kg nos últimos 5 meses. Recorre ao serviço de urgência às 10 semanas por um quadro de náuseas e vômitos persistentes, com uma semana de evolução, associado a astenia marcada. À entrada, verifica-se tensão arterial (TA) 140/80 mmHg e analiticamente destaca-se hemoglobina 11,9 g/dL, tempo de protrombina prolongado, glicémia 298 mg/dL, transaminases elevadas (AST 147 UI/L, ALT 67 UI/L) e hipocaliémia (3,2 mmol/L). É iniciada hidratação endovenosa e terapêutica anti-emética. Ao 3º dia de internamento, por persistência de vômitos, epigastralgias, elevação da TA (valores médios 180/100 mmHg), taquicardia e agravamento dos parâmetros analíticos (mau controlo glicémico, agravamento da função hepática e hipocaliémia 2,3 mmol/L), com intolerância à terapêutica oral, decide-se internamento em Unidade de Cuidados Intensivos (URCI).

Na URCI, manteve hidratação endovenosa com reposição de potássio, terapêutica anti-hipertensora (labetalol 3cc/h,  $\alpha$ -metildopa 250mg 8/8h, nifedipina 10 mg p.o.), multivitamínicos e protecção gástrica. Neste contexto requisitam-se provas de função tiroideia, cujos resultados revelam hipertiroidismo (T3L 12,5 pg/mL, T4L >6,0 ng/dL, TSH <0,004  $\mu$ UI/mL [0,4–4,0]). Após avaliação por endocrinologia, inicia propiltiouracilo 150mg 6/6h e terapêutica sintomática com  $\beta$ -bloqueante (Propranolol 20mg 12/12h).

No estudo etiológico do hipertiroidismo realizam-se: ecografia tiroideia, que revela tiróide multinodular com maior nódulo de 2,5 cm de diâmetro, sem adenopatias satélites; pesquisa de auto-anticorpos tiroideus com resultado negativo (anticorpo anti-peroxidase tiroideia, anticorpo anti-tiroglobulina e anticorpo anti-receptor da TSH). O electrocardiograma identifica uma taquicardia sinusal e o ecocardiograma é normal.

Ao 6º dia de internamento e após início da terapêutica, verifica-se melhoria do quadro clínico, normalização dos valores tensionais, frequência cardíaca, bem como dos parâmetros de função hepática e electrolíticos. Teve alta clínica com função tiroideia normal ao 28º dia, encaminhada para consulta de Endocrinologia e Alto Risco Obstétrico. Manteve terapêutica com propiltiouracilo durante toda a gravidez, tendo atingido a dose de 50mg/dia às 32 semanas. A reavaliação ecográfica da glândula tiróideia após 2

meses de tratamento é sobreponível, com redução do maior nódulo para 1,8 cm de diâmetro. Do ponto de vista obstétrico, salienta-se o aumento ponderal materno de 12 Kg e o desenvolvimento fetal no P25-50.

Em consulta de obstetrícia, às 40 semanas, verifica-se TA 142/104 mmHg com taquicardia ligeira, sem alterações analíticas. A avaliação do bem estar fetal mostrou um perfil biofísico de 6/8 (ausência de movimentos respiratórios), pelo que se decide a programação do parto. Dois dias depois, parto eutócico, com recém-nascido vivo, 3150g, índice de Apgar 9/10.

## DISCUSSÃO

A gravidez caracteriza-se por estado eutiroideu, mantido por complexas alterações da estrutura e função da glândula tiroideia. Porém, a patologia tiroideia é a segunda endocrinopatia mais frequente na gravidez.

Sabemos que a principal causa de hipertiroidismo na gravidez é a doença de Graves, que complica 0.05 a 0.4% das gestações<sup>1</sup>. É uma doença auto-imune, em que o hipertiroidismo é provocado pela produção de auto-anticorpos contra o receptor da tirotrófina (Trab), que mimetizam a acção da TSH nas células tiroideias e conduzem a uma secreção excessiva de hormonas tiroideias T3 e T4. A tolerância imunológica associada à gravidez altera o curso natural da doença de Graves, podendo agravar no primeiro trimestre, mas com tendência a melhorar ao longo da gestação, agravando novamente no pós-parto. A tirotoxicose associada a uma doença de Graves não controlada é causa *major* de morbimortalidade fetal, associando-se a aborto espontâneo, restrição de crescimento, morte fetal e eclâmpsia. A doença de Graves activa pode afectar o feto, pela passagem transplacentar de TRab, existindo um risco aumentado de hipertiroidismo neonatal se o título de anticorpos for elevado no 1º trimestre. Porém, este hipertiroidismo pode estar mascarado pela medicação materna, os anti-tiroideus de síntese, que também atravessam a barreira placentar e podem mesmo ser responsáveis por um quadro de hipotiroidismo neonatal<sup>5</sup>. No caso apresentado, o estudo de auto-anticorpos foi negativo.

### Quadro II – Critérios de diagnóstico de tirotoxicose transitória gestacional

Função tiroideia alterada no contexto de hiperemese  
Sem antecedentes ou evidência de hipertiroidismo antes da gravidez  
Ausência de sinais clássicos de hipertiroidismo  
Ausência de anticorpos anti-tiroideus

A tirototoxicose transitória gestacional é uma identidade específica da gravidez, que se caracteriza pela elevação transitória de hormonas tiroideias livres no início da gravidez, associada a perda de peso >5% e cetonúria (Quadro II). Complica 2 a 3% das gestações e diferencia-se da hiperemese gravídica (náuseas e vómitos persistentes, que requerem hospitalização, no início da gestação)<sup>6,7</sup>. Pensa-se que a sua etiologia se baseia na homologia das subunidades  $\alpha$  da hCG e TSH, tendo a hCG um efeito tireotrófico na glândula tiroideia. Está descrita a sua resolução espontânea até às 18 semanas, podendo ser necessária terapêutica de suporte com hidratação endovenosa e antiemética e sintomática com  $\beta$ -bloqueantes. Raramente são necessários anti-tiroideus de síntese. Não se associa a mau prognóstico materno-fetal, porém pode conferir maior risco de recorrência em gestações futuras<sup>8</sup>.

O caso discutido surge clinicamente como uma hiperemese gravídica, ou mesmo uma tirototoxicose transitória gestacional, porém sem resolução espontânea do quadro e com necessidade de antitiroideus de síntese durante toda a gravidez. Também os sinais clínicos manifestados (emagrecimento, taquicardia, palpitações, hipertensão arterial) podem encontrar-se no clássico hipertiroidismo.

A ocorrência de nódulo da tiróide clinicamente detectável é um acontecimento comum. Afecta 1-2% mulheres jovens, sendo 10% diagnosticados durante a gravidez<sup>9</sup>. A avaliação do nódulo da glândula tiroideia deve ser realizada na mulher grávida de modo semelhante à mulher não grávida. Foi sugerido que tanto as alterações hormonais como o défice de iodo pudessem contribuir para o de-

envolvimento de nódulos na glândula tiroideia durante a gravidez, porém a evidência não é clara<sup>10,11</sup>. A principal preocupação deve ser a exclusão de nódulo maligno, com prevalências referidas de 30 a 40%, e a avaliação do estado tiroideu (Quadro III)<sup>12,13</sup>. A gravidez não altera a história natural da neoplasia da glândula tiroideia.

Encontramo-nos perante uma glândula tiróide multinodular com maior nódulo de 2,5 cm de diâmetro, que após terapêutica reduz para 1,8 cm, sem adenopatias satélites, e cujo eutiroidismo é conseguido com antitiroideus.

A terapêutica e os fármacos a instituir durante a gravidez são sempre factores de preocupação dados os seus possíveis efeitos secundários sobre o feto. Os antitiroideus de síntese – propiltiouracilo, metimazol e carbimazol, são os fármacos de primeira linha no tratamento do hipertiroidismo na grávida. O propiltiouracilo, até então o fármaco de 1ª escolha porque se ioniza a pH fisiológico e encontra-se 80% ligado a proteínas, permitindo uma menor passagem transplacentar e para o leite materno, associa-se a lesão hepática materna<sup>14</sup>. Recomendações recentes, preconizam a utilização de propiltiouracilo no 1º trimestre, seguido de metimazol, porém a revisão da Cochrane, refere que mais estudos sobre a teratogenicidade do metimazol e a hepatotoxicidade do propiltiouracilo devem ser realizados<sup>15</sup>.

Os  $\beta$ -bloqueantes são úteis no controlo dos sintomas de hipermetabolismo, devendo o seu uso ser restrito a curtos períodos, como terapêutica adjuvante. Quando perante uma doente sem adesão ao tratamento médico ou com efeitos acessórios graves dos fármacos antitiroideus, a tireoidectomia subtotal no 2º trimestre pode ser proposta, sendo

**Quadro III – Conduta da doença nodular da glândula tiroideia na gravidez**

< 20 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografia tiroideia</li> <li>• CAAF em nódulos sólidos ou mistos &gt;2cm lesões quísticas &gt;4cm</li> </ul> <p>MALIGNO - Cirurgia</p> <p>- Lesões &lt;2cm, se malignas, são consideradas de crescimento lento</p> <p>Estudo no pós-parto</p>
< 20-24 semanas	<p>Conduta dependente de opinião médica e do doente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAAF diagnóstica</li> <li>• Cirurgia realizada preferencialmente no 2º T</li> </ul>
> 24 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapêutica supressora durante a gravidez</li> <li>• CAAF no pós-parto, excepto se:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevada suspeita de malignidade (lesão &gt;4cm)</li> <li>- Adenopatia cervical</li> <li>- Aumento do nódulo com terapêutica supressora</li> </ul> </li> </ul>

CAAF – citologia aspirativa de agulha fina; T – trimestre

imperativo o rápido restabelecimento de eutiroidismo no pós-operatório, para minimizar o hipotiroidismo materno. A utilização de iodo radioactivo durante a gravidez e aleitamento está totalmente contra-indicada, porque atravessa a barreira placentária e associa-se a hipotiroidismo congénito, malformações congénitas e aborto espontâneo.

Neste caso, a hipótese de se tratar de uma crise tirotóxica num quadro de hipertiroidismo da gravidez, complicado de hipertensão arterial secundária, taquicardia e hipocaliémia parece-nos irrefutável. A apresentação inicial com vômitos incoercíveis e desequilíbrio hidro-electrolítico levar-nos-ia a pensar numa tirotóxicose transitória gestacional. Porém, na presença de sinais clássicos de hipertiroidismo e na ausência de resolução espontânea às 18 semanas ponderamos outras hipóteses diagnósticas. Será a tiróide nodular, cujo maior nódulo de 2,5 cm se reduz a 1,8 cm a origem deste hipertiroidismo? A cintigrafia no pós-parto revelou nódulo frio da glândula tiroideia, mantendo-se a função tiroideia controlada sob propiltiouracilo 100 mg/d.

Em suma, a patologia tiroideia afecta 2 a 5% das mulheres, 1 a 2 % das mulheres em idade fértil, sendo a segunda endocrinopatia na gravidez, a seguir à diabetes. Pode-se apresentar sobre a forma de hipertiroidismo, hipotiroidismo ou disfunção tiroideia pós-parto. Sabemos que a disfunção da glândula tiroideia durante a gravidez é um factor de risco de morbimortalidade materna e fetal. É importante identificar mulheres com factores de risco e sensibilizá-las para patologia tiroideia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pillar N, Levy A, Holcberg G, et al. Pregnancy and perinatal outcome in women with hyperthyroidism. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108(1):61.
2. McKeown NJ, Tews MC, Gossain VV, et al. Hyperthyroidism. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23:669.
3. Fitzpatrick DL, Russel MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37(2):173.
4. Karabinas CD, Tolis GJ. Thyroid disorders and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1998; 18(6):509.
5. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010; 16(1):118.
6. Macle L, Varlet MN, Cathebras P. Hyperemesis gravidarum: a rare but potentially severe complication of the first trimester of pregnancy. *Rev Prat* 2010; 60(6):759.
7. Letic AT, Miskovic B. Is hyperthyroidism underestimated in pregnancy and misdiagnosed as hyperemesis gravidarum? *Med Hypotheses* 2010; 75(4):383.
8. Garrão A. Hiperemese gravídica e hipertiroidismo. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16:337.
9. Chen YT, Khoo DHC. Thyroid diseases in pregnancy. *Ann Acad Med* 2002; 31:296.
10. Tan GH, Gharib H, Goelner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996; 156:2317.
11. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3:7.
12. Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, et al. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995; 105:251.
13. Hay I. Nodular thyroid disease diagnosed during pregnancy: how and when to treat. *Thyroid* 1999; 9:667.
14. Karras S, Tzotzs T, Krassas GE. Toxicological considerations for antithyroid drugs in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011.
15. Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9):CD008633.